

Grzegorz Teresiński, Grzegorz Buszewicz, Wojciech Dąbrowski*, Roman Mądro

Przebieg ketonemii w kontrolowanej hipotermii śródoperacyjnej – badania wstępne

Z Katedry i Zakładu Medycyny Sądowej AM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. med. Roman Mądro

* Z Katedry i I Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii AM w Lublinie

Kierownik: prof. dr hab. med. Andrzej Nestorowicz

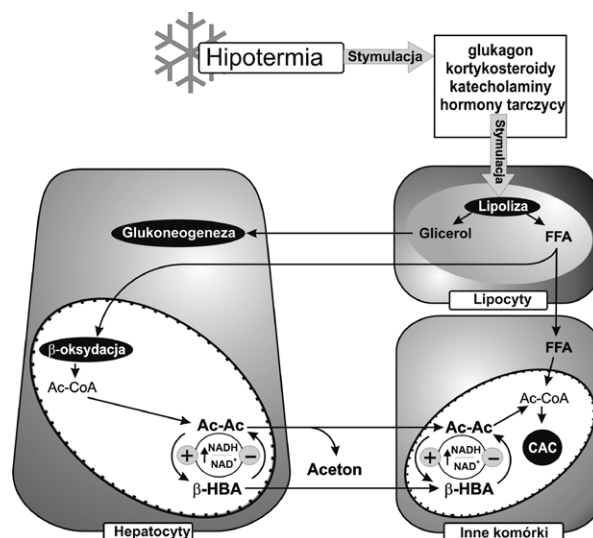
Zbadano stężenia acetonu (Act) i acetoocjanu (Ac-Ac) oraz kwasu β -hydroksymasłowego (β -HBA) w próbkach krwi pobranych od 10 pacjentów w wieku 49-70 lat poddanych zabiegom operacyjnym w kontrolowanej hipotermii z powodu stabilnej choroby wieńcowej (N=6), wad zastawek serca (N=3) oraz tętniaka aorty (N=1). Wykluczono u nich cukrzycę, choroby wątroby i wyniszczenie, tj. takie stany metaboliczne, które mogły spowodować ketogenezę. Przebieg operacji i anestezji oraz okres pooperacyjny nie były powikłane. W grupie pacjentów, u których wykonano zabieg pomostowania tętnic wieńcowych średnia temperatura ciała w trakcie hipotermii wynosiła $34,93 \pm 0,51^\circ\text{C}$, w przypadku wymiany zastawek $33,40 \pm 0,98^\circ\text{C}$, a pacjenta operowanego z powodu tętniaka aorty schłodzono do ok. 16°C . Krew do badania pobierano z kaniuli założonej do tętnicy promieniowej: 1 – przed rozpoczęciem znieczulenia, 2 – pod koniec trwania najgłębszej hipotermii, 3 – tuż po operacji i 4 – w pierwszej oraz 5 – w drugiej dobie pooperacyjnej. Stężenia Act i Ac-Ac oraz β -HBA oznaczano metodą statycznej analizy fazy nadpowierzchniowej w połączeniu z chromatografią gazową i detekcją FID. Duże podwyższenie stężeń ciał ketonowych stwierdzono wyłącznie u operowanego z powodu tętniaka, przy czym największy wzrost stężenia β -HBA (do $8132 \mu\text{mol/l}$) obserwowano w drugim pobraniu, a stężenia Act i Ac-Ac w pobraniu 4 (odpowiednio do 598 i $944 \mu\text{mol/l}$).

Słowa kluczowe: kontrolowana hipotermia, ciała ketonowe, operacje kardiochirurgiczne, krążenie pozaustrojowe

WSTĘP

Ciała ketonowe stanowią jeden z podstawowych substratów energetycznych w oziębionym organizmie. W przebiegu hipotermii, w miarę wyczerpywania się zapasów glikogenu, uruchamiane są mechanizmy adaptacyjne w celu „przestawienia” katabolizmu tkankowego na procesy oszczędzające zużycie glukozy. W wyniku uwalniania hormonów o działaniu przeciwnym do insuliny dochodzi do mobilizacji wolnych kwasów tłuszczowych, co prowadzi do produkcji (wyłącznie w wątrobie) ciał

Ryc. 1. Schemat ketogogenezy stymulowanej przez hipotermię (FFA – wolne kwasy tłuszczowe, Ac-CoA – acetylokoenzym A, CAC – cykl Krebsa).



ketonowych (ryc. 1), które stanowią łatwo przyswajalny substrat energetyczny, utleniany preferencyjnie przed kwasami tłuszczowymi i glukozą [1].

Jak dotąd ketonemia stymulowana znacznym ochłodzeniem (tj. takim, które może zaburzyć funkcje narządów ciała), badana była u ludzi w związku z diagnostyką nagłych zgonów [2, 3, 4, 5, 6, 7, 8]. Rezultaty tych badań potwierdziły przydatność diagnostyczną oznaczania Act, Ac-Ac i β -HBA, jednak nie pozwalały one na zbadanie przebiegu ketogenezy w zależności od stopnia wychłodzenia ciała i czasu trwania hipotermii. Taką możliwość stwarza natomiast przebadanie prób krwi pobranych od osób operowanych w warunkach obniżonej temperatury ciała. Celem niniejszej pracy była zatem ocena przebiegu ketonemii u osób żywych, które w warunkach klinicznych poddane zostały kontrolowanej hipotermii śródoperacyjnej.

METODYKA

Do badań zakwalifikowano 16 pacjentów¹ (mężczyzn w wieku 49-70 lat). Sześciu było leczonych z powodu stabilnej choroby wieńcowej według skali CCS (Canadian Cardiovascular Society) I lub II stopnia, trzech z powodu istotnego stopnia wad układu zastawkowego serca powikłanych przewlekłą niewydolnością krążenia III stopnia wg NYHA (New York Heart Association), zaś jeden z powodu tętniaka rozwarstwiającego aorty wstępującej. Zabiegi pomostowania naczyń wieńcowych oraz rekonstrukcji układu zastawkowego serca odbyły się w trybie planowym, a protezowanie aorty wstępującej wykonano w trybie ostrodyżurowym.

W pierwszej grupie osób leczonych z powodu choroby wieńcowej wszystkie przebyły zawał mięśnia serca w okresie do 3 lat wstecz oraz leczyły się z powodu współistniejącego nadciśnienia tętniczego I stopnia lub II stopnia w skali WHO (World Health Organisation). Osoby operowane z powodu wad zastawek systematycznie przyjmowały leki z grupy diuretyków niepełtłowych. Żaden z 10 pacjentów nie był leczony z powodów hematologicznych, endokrynologicznych i neurologicznych. Nie byli oni także wcześniej hospitalizowani z powodu innych chorób przewlekłych.

W przeddzień zaplanowanych operacji, wieczorem, pacjentom podawano premedykację składającą się z lorazepamu (Lorafen, Polfa, Pl) doustnie w dawce 2 mg oraz prometazyny (Diphergan, Polfa, Pl) domięśniowo w dawce 50 mg. Jedną godzinę przed rozpoczęciem znie-

czulenia wszyscy pacjenci otrzymywali ponadto doustnie 3 mg lorazepamu i domięśniowo 0,1 mg/kg m.c. morfiny (Morphinum hydrochloricum, Polfa, Pl).

Do znieczulenia ogólnego używano fentanylu (Fentanyl, Polfa Pl) w dawce 0,01-0,02 mg/kg m.c., midazolamu (Dormicum, Roche, Ch) od 0,05 do 0,1 mg/kg m.c., oraz etomidatu (Hypnomidat, Janssen, D) w dawce 0,1-0,5 mg/kg m.c. Znieczulenie mięśniowe uzyskiwano przy pomocy pankuronium (Pavulon, Organon-Teknika, F) od 0,08 do 0,1 mg/kg m.c. Znieczulenie podtrzymywano przy pomocy ciągłej, dożyłnej infuzji fentanylu i midazolamu oraz frakcjonowanych dawek foranu (Izofluran, Abbot, USA) podawanego drogą wziewną w stężeniu 0,5-1,0 vol%. Sztuczną wentylację prowadzono w trybie IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation) z zastosowaniem mieszaniny tlenu i powietrza w stosunku 1:1 pod kontrolą: objętości oddechowej 10 ml/kg m.c., częstości oddychania 9/min oraz ciśnienia szczytowego wdechu 25 cm H₂O. W trakcie procedury krążenia pozaustrojowego krążenie i sztuczną wentylację płuc oraz kontrolę temperatury ciała prowadzono przy pomocy aparatu płuco-serce S III firmy Stöckert (USA), który wypełniano roztworem Ringera (Ringer, Fresenius-Kabi, D) w ilości 1000 ml, 6% roztworem hydroksyetylowanej skrobi (HAES, Fresenius-Kabi, D) w ilości 500 ml, 20% mannitolem (Mannitol, Fresenius-Kabi, D) w ilości 250 ml, hydrokbonatem sodu (Natrium bicarbonatum, Polfarma, Pl) w objętości 20 ml z dodatkiem 75 mg heparyny. Kardiopleginę przygotowywano na bazie 0,9% roztworu NaCl uzupełnionego 3 g KCl (Kalium chloratum, Polfa, Pl) i 20 ml hydrokbonatu sodu.

We wszystkich przypadkach odłączenie pacjenta od płuco-serca odbyło się bez powikłań. Trzech pacjentów operowanych z powodu wad zastawek otrzymało wlew dobutaminy, a jeden z nich dodatkowo adrenalinę. Przez cały okres obserwacji żaden badany nie otrzymywał wlewu mleczanowego roztworu Ringera.

Czas operacji zastawek w hipotermii wynosił 193,3 min \pm 20,6 a całego znieczulenia 246 min \pm 35,6, zaś czas operacji pomostowania tętnic wieńcowych w hipotermii 206,7 min \pm 15,3 przy znieczuleniu trwającym 246,7 min \pm 23,1. U pacjentów tych aortę klemowano w sposób typowy, a czas jej zamknięcia wynosił 43,1 min \pm 12,5.

W przypadku pacjenta z tętniakiem aorty czas bez krążenia wynosił 37 min, krążenia pozaustrojowego w hipotermii 150 min, operacja trwała 290 min, a czas znieczulenia 380 min.

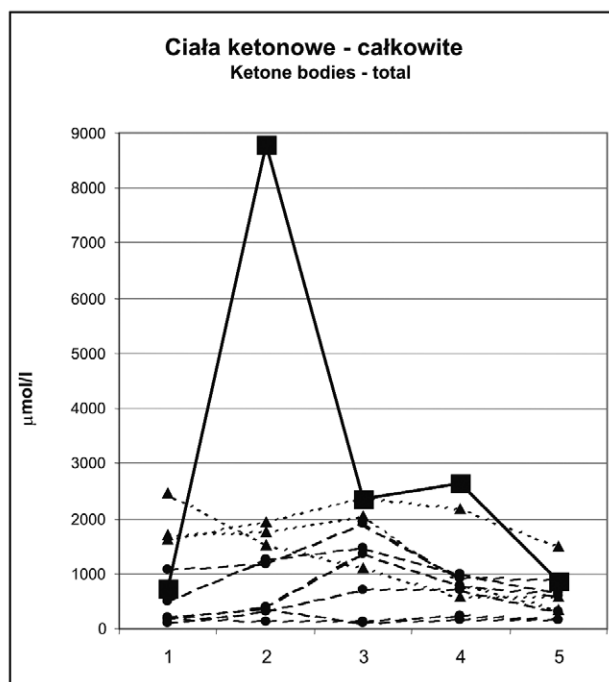
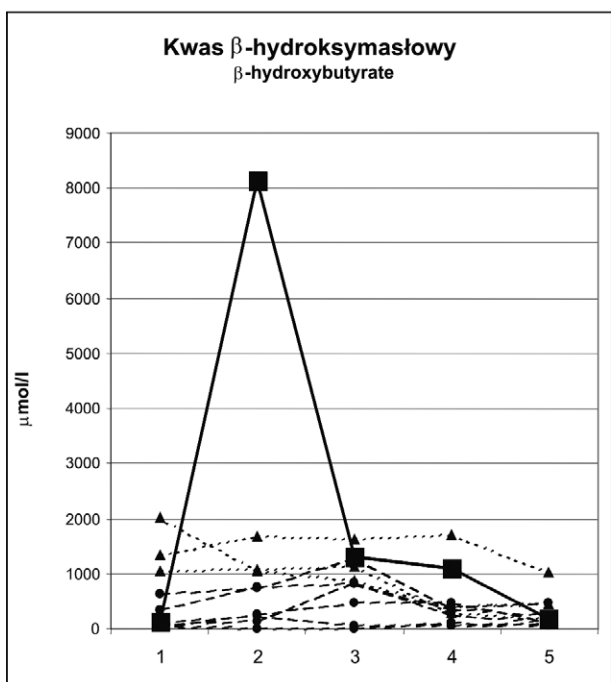
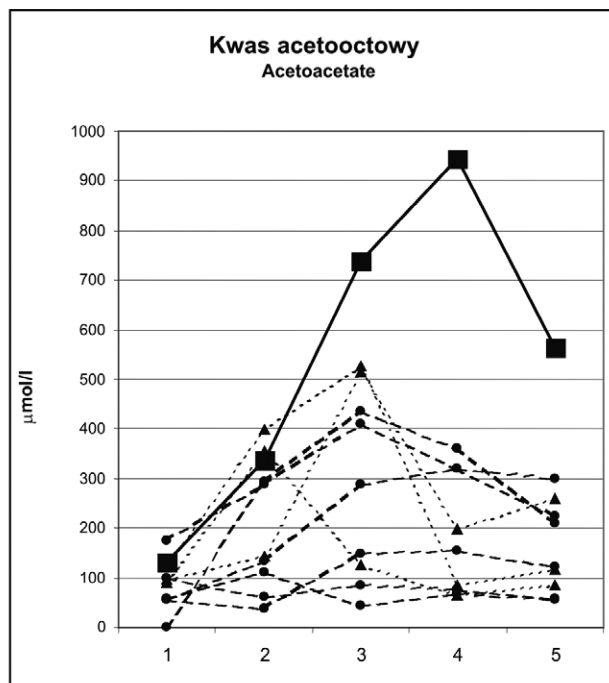
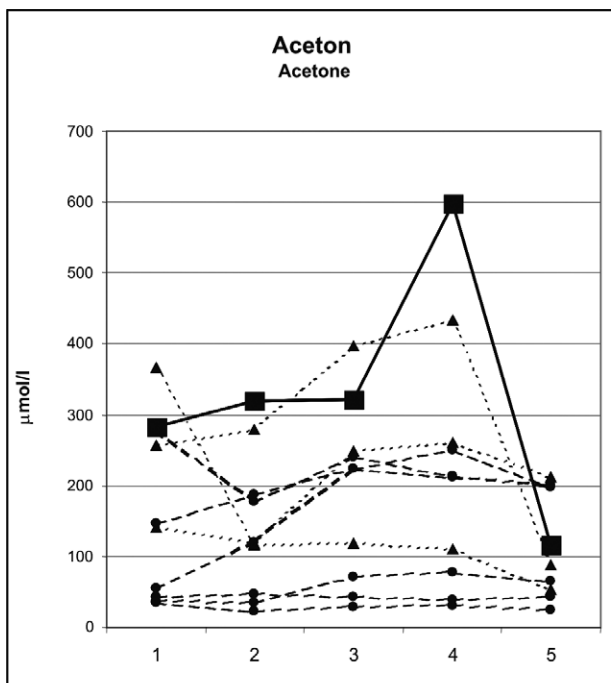
Zespolenia aortalno-wieńcowe wykonywano w hipotermii, której średnia wartość wynosiła 34,93 \pm 0,51°C. W przypadkach wymiany zastawek hipotermia była tylko nieznacznie niższa (33,40 \pm 0,98°C), natomiast pacjent, u którego operowano tętniak aorty wstępującej został schłodzony aż do 16°C.

¹ Do badań wykorzystano resztkę materiału pobieranego w ramach Zgody Komisji Bioetycznej w Lublinie nr KE-0254/113/2004

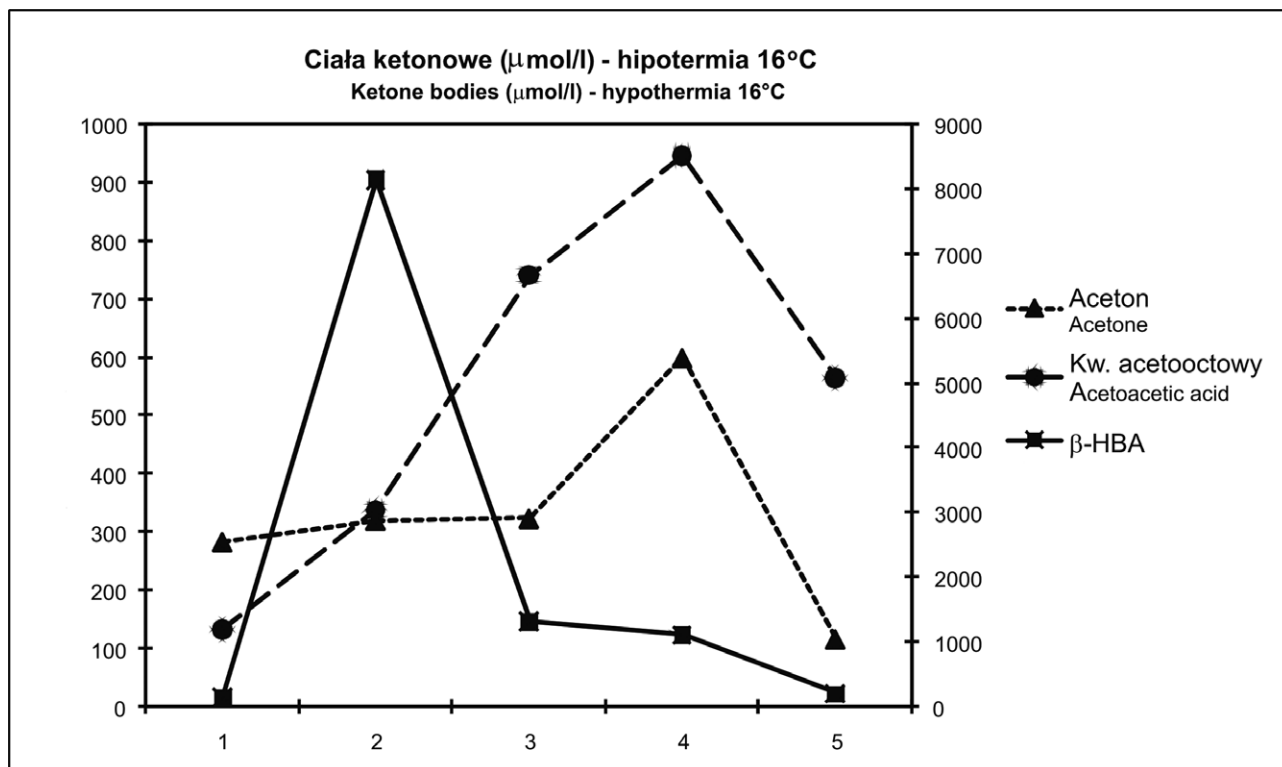
Próbki krwi (ok. 3 ml) pobierano z kaniuli założonej do tętnicy promieniowej przed operacją, po rozpoczęciu znieczulenia (1), pod koniec trwania najgłębszej hipotermii (2), po zakończonej operacji tuż przed oddaniem pacjenta do oddziału pooperacyjnego (3), oraz w pierwszej (4) i w drugiej dobie po zabiegu (5).

Stężenia Act, Ac-Ac i β -HBA oznaczano metodą statycznej analizy fazy nadpowierzchniowej w połączeniu z chromatografią gazową i detekcją FID po enzymatycznym utlenieniu β -HBA do Ac-Ac oraz termicznej dekarboksylacji Ac-Ac do Act [9]. Rezultaty oznaczeń Act i Ac-Ac oraz β -HBA przedstawiają ryc. 2 i 3.

Ryc. 2. Stężenia ciał ketonowych we krwi pacjentów poddanych kontrolowanej hipotermii: 32,64°C ± 0,45 (●), 31,67°C ± 0,21 (▲) oraz 16°C (■). 1 – przed rozpoczęciem znieczulenia i operacji, 2 – pod koniec najgłębszej hipotermii, 3 – po operacji, 4 – w pierwszej dobie pooperacyjnej i 5 – w drugiej dobie pooperacyjnej.



Ryc. 3. Stężenia ciał ketonowych u pacjenta schłodzonego do temp. 16°C: 1 – przed rozpoczęciem znieczulenia i operacji, 2 – pod koniec trwania najgłębszej hipotermii, 3 – po zakończonej operacji, 4 – w pierwszej dobie pooperacyjnej i 5 – w drugiej dobie pooperacyjnej.



WYNIKI

Stwierdzone przez nas średnie stężenie (800 $\mu\text{mol/l}$) sumy 3 ciał ketonowych we wszystkich próbkach krwi pobranych od pacjentów schłodzonych do temp. ok. 31-33°C (którym wykonano zespolenia aortalno-wieńcowe lub wymianę zastawek serca) było wyższe od fizjologicznego stężenia ciał ketonowych, jakie można spotkać we krwi dobrze odżywionych, zdrowych osób (tj. do ok. 200 $\mu\text{mol/l}$ [1]) i zbliżone do poziomu ketonemii, jaką może spowodować u człowieka znaczny wysiłek fizyczny [10]. Stężenie to było jednak znacznie niższe od stężeń stwierdzonych przez nas we wcześniejszych badaniach u osób zmarłych z wychłodzenia, tj. 2,317-23,855 $\mu\text{mol/l}$ [3]. Nie można zatem jednoznacznie rozstrzygnąć, czy obserwowana obecnie ketonemia została wywołana obniżeniem temperatury ciała do ok. 33-35°C, czy też spowodował ją inny czynnik, np. podanie tym pacjentom dobutaminy i adrenaliny, które mogą stymulować ketogenezę [11, 12].

Niewątpliwą hiperketonemię (8,787 $\mu\text{mol/l}$) stwierdzono jedynie w drugiej próbce krwi pacjenta operowanego z powodu tętniaka aorty (którą pobrano w trakcie największego schłodzenia ciała do ok. 16°C), co sugeruje, iż mechanizm ketogenezy

indukowanej przez hipotermię stymulowany jest w znaczącym stopniu dopiero spadkiem temperatury ciała, znacznie poniżej maksymalnej hipotermii osiągananej w pozostałych przypadkach (ok. 33-35°C). Wystąpienie kwasicy ketonowej u pacjenta operowanego z powodu tętniaka aorty należy naszym zdaniem tłumaczyć „nadprodukcją” β -HBA w wątrobie, ponieważ tylko w tym narządzie dochodzi do konwersji Acetylo-CoA do β -HBA. Sukcesywne wyrównywanie tej kwasicy było możliwe dopiero po przetransportowaniu β -HBA do tkanek pozawątrobowych (głównie do mózgu i mięśni szkieletowych), gdzie mógł zostać utleniony do Ac-Ac, który z kolei mógł być metabolizowany w cyklu Krebsa lub podlegać dekarboksylacji do Act [1]. Takim mechanizmem wyrównywania ketonemii można więc tłumaczyć obserwację, iż maksima stężeń Act i Ac-Ac w omawianym przypadku wystąpiły później niż maksimum β -HBA (por. ryc. 3).

WNIOSKI

Wyniki wstępnych badań sugerują, że dopiero ochłodzenie ciała człowieka znacznie poniżej ok. 33-35°C stymuluje hiperketonemię. W jedynym przypadku ewidentnej hiperketonemii stymulowanej

spadkiem temperatury ciała pacjenta do ok. 16°C (operacja tętniaka aorty z 37-minutowym okresem bez krążenia) maksimum stężenia β -HBA pojawiło się jednak znacznie wcześniej niż maksima stężeń Ac-Ac i Act, co można tłumaczyć mechanizmem dystrybucji ciał ketonowych do tkanek pozawątrobowych po przywróceniu krążenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Murray R. K., Granner D. K., Mayes P. A., Rodwell V. W.: Harper's biochemistry. Appleton & Lange. Warsaw 1995, 198-216, 226-238, 260-273.
2. Teresiński G., Buszewicz G., Mądro R.: Usefulness of β -hydroxybutyric acid, acetoacetate and acetone determinations in blood, urine and vitreous humour for necrochemical diagnosis of premortal metabolic disorders. *Problems Forensic Sci.* 2000, 44, 55-75.
3. Teresiński G., Buszewicz G., Mądro R.: The influence of ethanol on the level of ketone bodies in hypothermia. *Forensic Sci. Int.* 2002, 127, 88-96.
4. Teresiński G., Buszewicz G., Mądro R.: Biochemical background of ethanol-induced cold susceptibility. *Legal Medicine*, 2005, 7, 15-23.
5. Schneider V., Klug E.: Tod durch Unterkuehlung. *Z. Rechtsmed.*, 1980, 86, 59-69.
6. Hanson P. G., Johnson R. E.: Variation of plasma ketones and free fatty acids during acute cold exposure in man. *J. Appl. Physiol.*, 20, 1966, 56-61.
7. Shephard R. J.: Metabolic adaptations to exercise in the cold: an update. *Sports Med.*, 1993, 16, 266-289.
8. Brinkmann B., Fechner G., Karger B., DuChesne A.: Ketoacidosis and lactic acidosis – frequent causes of death in chronic alcoholics. *Int. J. Legal Med.* 1998, 111, 115-119.
9. Felby S., Nielsen E.: Determination of ketone bodies in postmortem blood by head – space gas chromatography. *Forensic Sci. Int.*, 1994, 64, 83-88.
10. Koeslag J. H., Levinrad L. I., Lochner J. de V., Sive A. A.: Post-exercise ketosis in post-prandial exercise: effect of glucose and alanine ingestion in humans. *J. Physiol.*, 1985, 358, 395-403.
11. Hanhela R., Hollmen A., Huttunen P., Hirvonen J.: Plasma catecholamines, corticosterone, glucose and fatty acids concentrations and mean arterial pressure and body temperature in haemorrhagic hypovolaemia, hypothermia and a combination of these in the rabbit. *Acta Physiol. Scand.*, 1990, 139, 441-449.
12. Johnston D. G., Blesa-Malpica G., Burrin J. M., Waugh C., Cook D., Orskov H., Alberti K. G.: Dopamine blockade inhibits starvation ketosis in man. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1983 19(3), 389-396.